

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年12月11日 (2008.12.11)

【公表番号】特表2008-519069(P2008-519069A)

【公表日】平成20年6月5日 (2008.6.5)

【年通号数】公開・登録公報2008-022

【出願番号】特願2007-540283(P2007-540283)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 1/04

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 47/02

【手続補正書】

【提出日】平成20年10月22日 (2008.10.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤 ( P P I ) を含む経口用固形医薬剤形であって、該剤形は、2つの P P I 放出部分、遅延放出パルスで P P I を放出するペレット、及び即時放出パルスで P P I を放出するペレットを含み、P P I は、ペレットの形態でコア材料中に配合されており、そして遅延放出パルスを生じるペレットが、所定の順序でコア材料上に以下の層；

- 水溶性ポリマー、タルク及び疎水性化剤を含む遅延放出改変層；
- 必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層；
- 任意のサブコーティング層；及び

- 外部腸溶性コーティング層；  
を有し、  
そして即時放出パルスを生じるペレットが、コア材料上に以下の層；  
- 任意のサブコーティング層；及び  
- 外部腸溶性コーティング層  
を有することを特徴とする、上記剤形。

【請求項 2】

活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤（PPI）を含む経口用固形医薬剤形であって、該剤形は、2つのPPI放出部分と共にペレットの一集団を含み、各ペレットは、遅延放出パルス及び即時放出パルスを生じ、PPIがペレットの形態でコア材料中に配合されており、そしてペレットが所定の順序でコア材料上に以下の層；

- 水溶性ポリマー、タルク及び疎水性化剤を含む遅延放出改変層；  
- 必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層；  
- PPIの第2の部分を含む層；  
- 任意のサブコーティング層；及び  
- 外部腸溶性コーティング層  
を有することを特徴とする、上記剤形。

【請求項 3】

最終剤形がカプセル剤である、請求項 1 又は 2 に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 4】

最終剤形がサシェ剤である、請求項 1 又は 2 に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 5】

即時放出パルスを生じるペレットが1つ又はそれ以上の錠剤の形態であり、そして最終剤形が遅延放出パルスのペレット及び即時放出パルスの錠剤を含む、請求項 1、3 又は 4 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 6】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が、エソメプラゾールのアルカリ塩である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 7】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が、エソメプラゾールマグネシウムである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 8】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾールマグネシウムである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 9】

1 ~ 10 時間の範囲の、遅延（第 2）パルスについての遅滞時間を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 10】

2 ~ 8 時間の範囲の遅滞時間を有する、請求項 9 に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 11】

遅滞時間制御層が、コーティング過程からのあらゆる残留物以外の唯一の成分として高粘性水溶性ポリマーを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 12】

遅滞時間制御層における必須成分が、高粘性ヒドロキシプロピルメチルセルロース又は高粘性ヒドロキシエチルセルロースである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 13】

高粘性ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒドロキシエチルセルロースが、欧州薬局方に従って測定した場合に 7.0 ~ 9.0 の間の pH を示す、請求項 12 に記載の経口用医薬剤形。

**【請求項 14】**

遅延放出改変層が、水溶性ポリマー、タルク並びにMg-ステアレート、ペヘン酸グリセリル及びステアリルフマル酸ナトリウムからなる群より選択される疎水性化剤を含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の経口用医薬剤形。

**【請求項 15】**

遅延放出改変層が、50～90%の範囲のヒドロキシプロピル含量及び180cps以下の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロース、タルク、並びにMg-ステアレートのみから構成される、請求項1～14のいずれか1項に記載の経口用医薬剤形。

**【請求項 16】**

請求項1に記載の経口用医薬剤形を製造するための方法であって、以下の工程；

I) 活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤(PPI)を含むペレットの形態でコア材料を調製する工程；

II) 工程I)で得られたペレットコアを、遅延放出改変層でコーティングする工程；

III) 工程II)からの遅延放出改変層を形成されたペレットコアを、必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層でコーティングする工程；

IV) 工程III)からの遅滞時間制御層を形成されたペレットを、外部腸溶性コーティングでコーティングする工程であって、任意のサブコーティング層が、腸溶性コーティング層が塗布される前に塗布される工程；並びに

V) 工程IV)で得られたペレット生成物を、外部腸溶性コーティング及び任意のサブコーティング層を有しPPIの即時放出を生じる他のペレットと共に、カプセル剤、サシェ剤又は複数単位ペレット系錠剤に組み込む工程、を含む、上記方法。

**【請求項 17】**

請求項2に記載の経口用医薬剤形を製造するための方法であって、以下の工程；

I) 活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤(PPI)を含むペレットの形態でコア材料を調製する工程；

II) 工程I)からのペレットコアを、遅延放出改変層でコーティングする工程；

III) 工程II)からの遅延放出改変層を形成されたペレットコアを、必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層でコーティングする工程；

IV) 工程III)からの遅滞時間制御層を形成されたペレットを、第2のPPI部分を含む層でコーティングする工程；

V) 工程IV)から得られたペレットを、任意のサブコーティング層で場合によりコーティングする工程；並びに

VI) 工程V)から得られたペレット生成物を、外部腸溶性コーティングでコーティングする工程；

VII) 工程VI)から得られた腸溶性コーティングを施されたペレットを、カプセル剤、サシェ剤、又は複数単位ペレット系錠剤に製剤化する工程、を含む、上記方法。

**【請求項 18】**

工程V)における即時放出パルスを生じるペレットが、1つ又はそれ以上の錠剤の形態であり、そして剤形が遅延放出パルスのペレット及び即時放出パルスの錠剤を含む、請求項16に記載の方法。

**【請求項 19】**

工程II)からの遅延放出改変層を形成されたペレットコアを遅滞時間制御層でコーティングする工程III)が、

a) 高粘性水溶性ポリマーを非溶媒中に分散させること；及び

b) 水性液体又は水を加えて分散したポリマー粒子の水和形態を形成すること、

により製造される高粘性水溶性ポリマーの分散液を利用することにより行われる、請求項16又は17に記載の方法。

**【請求項 20】**

工程IIにより得られる遅延放出改変層が、コーティング過程からの溶媒/分散媒体/懸濁媒体のあらゆる残留物以外はヒドロキシプロピルセルロース、タルク及びMg-ステアレートの成分のみから構成される、請求項16～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

得られた生成物が、1～10時間の範囲の遅滞時間を有する、請求項16～20のいずれか1項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

プロトンポンプ阻害剤（以下ではPPIとも呼ぶ）を含む腸溶性コーティングを施した製剤、及び遅延した期間後にPPIを送達するように意図された製剤は、早くから報告されてきた。しかしながら、PPIの現在利用可能な製剤は、まだいくつかの欠点及び制限を有している。PPI処置の間の酸制御の有効性は、夜間よりも日中及び食後に高く、このことは治療的重大性を有しているかもしれない。最近の米国の研究は、夜間性胸やけが、GORDを有する個体のほぼ80%に影響を及ぼし、結果としてこれらの患者の75%において睡眠障害を生じること示した。この結果は、多くの患者における日常的な機能不全である（Shaker et al、AM J Gastroenterol 2003；98（7）：1487-93）。さらに、従来の一剤一回の処置よりも強い胃酸抑制が必要とされるかもしれないいくつかの型の患者が存在する。夜間の胃酸抑制が、40mgのエソメプラゾール用量を、一日二回の20mgに分けることにより有意に改善され得ることが示されている。この処置レジメンは、急速かつ持続した酸抑制をもたらす（Hammer et al、Alimentary Pharmacol Ther 2004；19（19）：1105-10）。